

## Nuevos progresos en el enfrentamiento a la hepatitis C

### New progresses in hepatitis C management

**Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce, Dra. Ion Prez Trujillo, Dr. Alfredo Enrique Arredondo Rubido**

Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Camaguey, Cuba.

---

#### RESUMEN

El virus de la hepatitis C es la principal infección transmitida por los derivados de la sangre en los Estados Unidos, con 3.2 millones de individuos infectados. El alfa interferón inyectable ha sido históricamente la piedra angular en la terapia del virus de hepatitis C. Se revisaron las publicaciones los trabajos publicados en Medline, Scielo, PubMed, e Hinari, hasta comienzos del año 2016. Las principales palabras clave utilizadas fueron virus de la hepatitis C, hepatitis C crónica, Interferón, antivirales. Recientes adelantos han llevado a la disponibilidad de nuevos medicamentos antivirales, que con el desarrollo de nuevas terapias orales libres de interferón han convertido la terapia del virus de la hepatitis C más eficaz además de simplificar los regímenes del tratamiento. Aunque estos regímenes de tratamiento aún permanecen complicados, las nuevas recomendaciones y guías evolucionan rápidamente. El rápido desarrollo de nuevas terapias para la hepatitis C, han logrado métodos más eficaces con menos reacciones adversas que optimizan el tratamiento de estos enfermos.

**Palabras claves:** virus de la hepatitis C, hepatitis C crónica, interferón, antivirales.

---

#### ABSTRACT

The hepatitis C virus is the main infection transmitted by blood products in the United States, with 3.2 million of infected individuals. The injected alpha interferon has historically been the key stone in the therapy of the hepatitis C virus. The works published in Medline, Scielo, PubMed and Hinary until the beginning of 2016 were reviewed. The main used key words were HVC, cronic hepatitis C, interferon,

antivirals. Recent advances have led to the availability on new antiviral drugs, developing new interferon-free oral therapies that make the therapy of hepatitis C virus more efficacious and make easier the treatment regimens. Although these treatment regimens are still complicated, the new recommendations and guidelines evolve quickly. The fast development of new therapies against hepatitis C has led to more efficacious methods with less adverse reactions, optimizing the treatment of these patients.

**Key words:** hepatitis C virus, chronic hepatitis C, interferon, antivirals.

---

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización de Mundial de la Salud se estima, que el predominio mundial de la hepatitis crónica por virus C, se acerque a los 150 millones de personas. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades infecciosas informaron la prevalencia de 3,2 millones de pacientes con hepatitis C crónica en los Estados Unidos, con 30000 nuevos casos agudos en el año 2015. La carga a las instituciones de salud de la hepatitis crónica C incluye complicaciones como la cirrosis hepática o el carcinoma hepatocelular.<sup>1,2</sup>

El virus de la hepatitis C (VHC) se mantiene como la primera causa enfermedad infecciosa crónica transmitida por productos de la sangre en los Estados Unidos.<sup>1</sup> En la década de los años 90 se observó una disminución en la incidencia general de los casos, sin embargo en los últimos años ha habido un incremento de casos nuevos, aunque está bien reconocido que en muchos países la hepatitis C, no se reporta adecuadamente, por una amplia variedad de razones, por lo que ese estima que un elevado número de personas viven con el virus de la hepatitis C. De estos más de la mitad no están conscientes de su estado.<sup>2,3</sup> Aproximadamente el 20 % de los pacientes padecen de hepatitis C aguda sintomáticas, y el 85 % de estos pacientes desarrollarán hepatitis C crónica VHC(virus perceptible durante 6 meses o más).<sup>4</sup> La inflamación continuada del hígado por virus de hepatitis C, está asociada a un elevado riesgo fibrosis hepática, cirrosis y finalmente carcinoma hepatocelular (HCC).<sup>4</sup>

La aparición de nuevos medicamentos antivirales ha demostrado la posibilidad de reforzar la respuesta virológica contra el virus de la hepatitis C y sus diferentes genotipos, muy superior a las tasas alcanzadas por el interferón y ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisó la epidemiología, y el manejo de la hepatitis C crónica, revisando las publicaciones en idioma inglés y castellano publicados en Medline, Scielo, PubMed, e Hinari, además de las referencias de los artículos pertinentes, publicados hasta comienzos del año 2016. Las principales palabras clave utilizadas fueron VHC, hepatitis C crónica, Interferón, antivirales. Fueron seleccionados los artículos en

base a la calidad, relevancia, e importancia que ilustraban las sendas actuales de tratamiento y el potencial de futuras mejorías.

## DISCUSIÓN

### Virología

El virus de la hepatitis C es un virus ARN, de una sola cadena de la familia flaviviridae.<sup>5</sup> La replicación viral se desarrolla en el citoplasma de los hepatocitos, aunque también puede ocurrir en las células sanguíneas, aquí es donde el genoma viral sufre una transformación citoplasmática en un poli péptido simple conformado por 10 proteínas virales. Existen tres proteínas estructurales y 10 proteínas no estructurales, que son el objetivo de los nuevos antivirales.<sup>6</sup> La polimerasa del ARN del VHC no presenta una total dependencia del RNA por lo que el virus sufre frecuentes mutaciones durante el proceso de replicación.<sup>7-9</sup>

Existen siete genotipos diferentes del HCV (genotipos 1-7).<sup>8</sup> El genotipo tiene una gran importancia en la selección de la terapia inicial, variando la respuesta al tratamiento acorde al genotipo. El genotipo 1 es la causa más común de hepatitis por virus C, que puede subdividirse en los genotipos 1a y 1b, los cuales han mostrado una respuesta inconsistente al tratamiento.<sup>9,10</sup>

El virus de la hepatitis C se transmite por la exposición a los productos infectados de la sangre. El factor de riesgo más importante para la adquisición del virus a nivel internacional es el intercambio de jeringuillas en el uso de drogas, el uso de productos derivados de sangre contaminada, pinchazos con agujas en trabajadores de la salud, y la transmisión vertical. Aproximadamente 85 % de las infecciones que no son tratadas progresan a hepatitis crónica, y la evolución a largo plazo de la infección por VHC incluye cirrosis hepática y HCC. Actualmente, la cirrosis hepática relacionada con el virus del VHC es la primera causa de trasplante hepático, en EE.UU y la mayoría de los países industrializados.<sup>11</sup> A diferencia de otras hepatitis virales como la A y la B, no existe ninguna vacuna disponible en la actualidad.

Al igual que en otros países la hepatitis se ha convertido en Cuba en un grave problema científico al representar la cirrosis hepática la 11a causa de muerte, con una tasa de 12,7 por 100 000 habitantes y producir 1,9 años de vida perdidos, además de que el carcinoma hepatocelular presenta una tasa de mortalidad de 6,3 por 100 000 habitantes.<sup>12</sup>

### Recomendaciones para el pesquizaje

El Centro de Diagnóstico en los Estados Unidos recomienda realizar el anticuerpo de hepatitis C (anti- VHC) a todas las personas nacidas entre 1945 y 1965.<sup>2,3</sup> Además de cualquier otra persona que presente un alto riesgo de adquirir el virus de la hepatitis C (VHC) y/o exposición a la misma. Pueden utilizarse pruebas serológicas para determinar el anticuerpo de HVC, o bien pruebas de detección del RNA viral del VHC. El anticuerpo VHC es el marcador viral más recomendado de inicio en la inmensa mayoría de los pacientes, aunque pueden presentar falsos negativos, por lo que es necesario repetirlo en caso de duda, o realizar el ARN- VHC, lo que debe realizarse en pacientes con exposición reciente al virus (menos de 6 meses) y/o en pacientes inmunocomprometidos.<sup>12</sup>

Para los pacientes en quienes se comenzara con terapia antiviral se debe realizar el ARN-VHC cuantitativo para establecer un nivel básico de viremia antes de comenzar la terapia.<sup>12</sup> Los pacientes portadores de VHC, de cirrosis hepática o hepatocarcinoma deben también realizarse pruebas para virus de hepatitis B y de inmunodeficiencia adquirida (VIH).<sup>9</sup>

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Sociedad de las Enfermedades Infecciosa de América (IDSA) en colaboración con el Sociedad Antiviral Internacional-Americana (IAS-EE.UU.),<sup>11</sup> recomienda tratar a todos los pacientes infestados con VHC, exceptuando aquéllos en los que no se espera un larga supervivencia secundario a otras comorbilidades.<sup>9</sup> Esta guía de reciente aprobación, la cual está basada en la evidencia, propone el tratamiento antiviral oral, en cambio de las anteriores recomendaciones que se limitaban a un pequeño número de opciones poco viables de tratamiento, basadas en el uso del interferón, con muchas toxicidades y pobre tolerabilidad, por lo que se sugiere el comienzo inmediato de la terapia antiviral en los pacientes portadores de hepatitis crónica, a los pacientes que sufren cirrosis, fibrosis avanzada, y manifestaciones extra hepáticas del VHC, o trasplante hepático anterior.<sup>9,10</sup> Los complementarios recomendados antes del comienzo del tratamiento incluyen niveles de VHC ARN (incluso el genotipo de VHC), hemograma completo, pruebas de función hepática, y marcadores de función renal.<sup>13</sup> Se observa en el cuadro, la interpretación de las pruebas de diagnóstico.

**Cuadro.** Interpretación de las pruebas de diagnóstico

| Interpretación de las pruebas de función hepática |                         |   |
|---|-------------------------|---|
| Análisis  | Interpretación          | Acción futura   |
| Anticuerpo VHC no reactivo                        | No anticuerpo detectado | No requiere acción, si se sospecha exposición indicar ARN-VHC.                                    |
| Anticuerpo VHC reactivo                           | Infección presuntiva    | La prueba positiva puede ser por infección actual, pasada, o error de la prueba, Realizar RNA-HVC |
| Anticuerpo VHC reactivo<br>ARN-VHC detectado      | Infección VHC           | Previo análisis controle el paciente y trátelo  |
| Anticuerpo VHC reactivo<br>ARN-VHC no detectado   | No infección por VHC    | No se necesita otra acción.   |

#### Tratamiento aprobado

Las opciones tempranas clásicas de tratamiento para el VHC incluían clásicamente el alfa interferón inyectable, combinado con ribavirina oral para obtener mejores resultados.<sup>9,14,15</sup> En la actualidad han proliferado nuevos antivirales orales que actúan directamente contra el VHC, los cuales han empezado a comercializarse en los últimos años, conformando nuevas opciones terapéuticas, algunas de ellas bajo evaluación, las que mejoran la tolerabilidad, eficacia, y seguridad, estos nuevos agentes que han simplificado los regímenes de tratamiento y acortado la duración de la terapia.

Las guías de tratamiento de la hepatitis C según el genotipo para pacientes vírgenes se puede observar en la tablas a continuación.<sup>1,11</sup>

## Regímenes terapéuticos recomendados

Las guías sobre Hepatitis C de la Asociación Americana del Estudio de las Enfermedades Hepáticas y de la Asociación de Enfermedades Infecciosas (AASLD-IDSA) público en el año 2015 las recomendaciones siguientes para el tratamiento de la hepatitis C, teniendo en cuenta el genotipo.<sup>2</sup>

Para el genotipo 1a se recomienda el uso de ledipasvir/ sofosbuvir, o simeprevir+sofosbuvir con o sin ribavirina, o ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + ribavirina sin tratamiento alternativo.

El genotipo 1b es susceptible al ledipasvir/ sofosbuvir, o simeprevir+sofosbuvir o ombitasvir/ paritaprevir+dasabuvir más ribavirina si el paciente sufre de cirrosis hepática, donde al igual que en el grupo 1<sup>a</sup> carece de tratamiento alternativo. El genotipo dos al igual que el tres es susceptible a la combinación de sofosbuvir+ ribavirin, pudiéndose aplicar tratamiento alternativo en el grupo tres con Sofosbuvir+ ribavirin+ interferón pegilado.

El genotipo 4 ha mostrado sensibilidad a los siguientes antivirales ledipasvir/ sofosbuvir, o ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + ribavirina, o sofosbuvir+ ribavirin, teniendo la opción alternativa de Sofosbuvir+ ribavirin+ interferón pegilado o simeprevir+sofosbuvir con o sin ribavirin.

En los pacientes portadores del genotipo cinco el sofosbuvir+ ribavirin más interferón pegilado ha mostrado buenos resultados teniendo como vía alternativa la ribavirin más interferón pegilado. Finalmente el genotipo seis ha mostrado resultados con el uso de ledipasvir/ sofosbuvir, y como vía alternativa el sofosbuvir+ribavirin más el interferón pegilado.

Los objetivos de la terapéutica incluyen la erradicación el virus (RN-VHC) y una respuesta virológica sostenida. (RVS) Definida como mantener los niveles de ARN-VHC indetectables por lo menos 12 semanas después de terminado el tratamiento, lo que es el marcador de curabilidad.<sup>13</sup> Estudios recientes muestran que el 99 % de pacientes que logran RVS tendrán una respuesta prolongada durante por lo menos 5 años.<sup>13,14</sup> Otras metas a largo plazo incluyen reducción de mortalidad de todas las causas, eventos adversos relacionados con el hígado, y evitar la evolución a un estado terminal por hepatopatías y/o HCC.

## Tipos de tratamiento

En la actualidad existen dos antivirales de acción indirecta, y siete de acciones directas, aceptados para el tratamiento de la infección por VHC crónica. El régimen del tratamiento recomendado depende en el genotipo. El tiempo que demora el tratamiento está basado en el régimen y factores muy específicos de los pacientes como la historia de tratamientos anteriores, y la presencia de cirrosis.<sup>9,10</sup> El régimen de tratamiento debe estar basado en factores específicos de cada paciente y las terapias anteriores que haya recibido contra el VHC. Debido al potencial de interacciones droga-droga, las medicaciones de mantenimiento pueden necesitar ser modificadas, por lo menos para los tratamientos prolongados.

IAAS: alfa -2a/b interferónpegilado y ribavirina

El alfa-interferón induce la respuesta inmune contra VHCl o que inhibe la replicación viral.<sup>15,16</sup> La ribavirina es un análogo del guanosine oral con actividad contra varios ARN y virus ADN.<sup>17</sup> El mecanismo exacto de acción de la ribavirina contra HCV es incierto. El IFN y la ribavirina han sido históricamente la piedra

angular de la terapia contra el VHC; sin embargo, estos agentes tenían un éxito terapéutico limitado y elevada frecuencia de efectos adversos.<sup>18,19</sup> Los efectos adversos incluyen un cuadro catarral, neutropenia, anemia, trombocitopenia, depresión, y alteraciones tiroideas.<sup>17,18</sup> Debido a sus severos efectos adversos, bajo índice de éxito terapéutico y la larga duración de la terapia solo se recomiendan como un tratamiento alternativo paragenotipos específicos y en combinación con por lo menos un antiviral de acción directa.<sup>9,19,20</sup>

#### Antivirales de acción directa

Después de su aprobación por el éxito obtenido en el tratamiento, y la disminución del tiempo de tratamiento,<sup>21</sup> estos agentes que actúan sobre el VHC, particularmente en la parte no estructural (NS) de las proteínas, inicialmente se agregaron a los regímenes de interferón y ribavirina, pero según aparecieron sus éxitos en la terapéutica muchos de esos agentes han facilitado los regímenes libre de interferón.<sup>22,23</sup>

#### Inhibidores de la proteasa NS3/4A (PIs)

El NS3/4A PIs ataca la serina de la proteasa NS3/NS4 que es la responsable de procesar la poli proteína del de VHC y producir nuevos virus. El boceprevir (victrelis) y telaprevir (Incivek), fueron los primeros antivirales de acción directa aprobados, por lo que son considerados agentes de la primera-generación. Ambos medicamentos están asociados con largos tratamientos, severas reacciones adversas, y significativas interacciones medicamentosas, con moderados éxitos en el tratamiento del VHC.<sup>22,23</sup> Por consiguiente, estos agentes ya no se recomiendan, y ambos están alejados del mercado actual.<sup>11</sup>

El simeprevir (Olysio) se recomienda actualmente como el tratamiento de primera línea junto con otros agentes.<sup>24</sup> El efecto adverso más común en los ensayos clínicos fue el rash cutáneo (incluyendo foto sensibilidad), prurito, náusea, mialgia, y disnea. Simeprevirestá asociado con múltiples acciones inter medicamentosas, como con el substrato e inhibidor del CYP1A2, CYP3A4 (intestinal), el transportador del anión-orgánico (OATP) 1B1/3, y la glicoproteína P (PGP).<sup>23</sup> Esto puede tener serias implicaciones en los pacientes coinfectados con el VIH.<sup>23-25</sup>

El paritaprevir (unido al ritonavir) también se recomienda como el tratamiento del primera línea junto con otros agentes en el Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, y tabletas de ritonavir; empaquetado con tabletas de dasabuvir) y combinado con ribavirina, acorde al genotipo.<sup>26</sup> Los efectos adversos de esta combinación de medicamentos incluyen náusea, prurito, insomnio, y astenia.<sup>26</sup> El paritaprevir es un substrato de la glicoproteína P, proteínas resistentes del cáncer de mama (BCRP), CYP3A4, OATP1B1/3, y un inhibidor del uridin-difosfato-glucuronosiltransferasa(UGT)1A1, OATP1B1/3, y BCRP. Debe determinarse cuidadosamente el potencial de interacción medicamentosa en los pacientes con coinfectados con VIH, así como el uso concomitante con darunavir, lopinavir/ritonavir, y rilpivirine.<sup>26</sup>

#### Inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A)

Los inhibidores de NS5A suprimen la proteína NS5A que es esencial para el ensamblaje y replicación viral. El ledipasvir está autorizado su uso en combinación con sofosbuvir (Harvoni), el cual se recomienda como la terapia de primera línea. La duración del tratamiento es dependiente de la carga viral del VHC, la presencia de cirrosis, y los tratamientos anteriores.<sup>27</sup> Los efectos adversos incluyen fatiga, cefalea, náusea, diarrea, e insomnio. El ledipasvir que es un substrato del PGP y

BCRP también inhibe PGP y BCRP.<sup>27</sup> Es importante conocer las problemas de interacción potenciales con las drogas antiácidas (antiácidos, antagonistas del receptor 2 de la histamina, e inhibidores de bomba de protones). Los pacientes coinfectados con VIH pueden permanecer con el tratamiento antirretroviral, incluso el atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, efavirenz, y rilpivirine, durante la terapia de VHC con los inhibidores de NS5A.<sup>27</sup>

El ombitasvir se recomienda como tratamiento de la primera línea junto con otros agentes del ViekiraPak y la ribavirina, acorde al genotipo. Las reacciones adversas incluyen náusea, prurito, insomnio, y astenia (vistos con más frecuencia cuando se usa junto a la ribavirina).<sup>27</sup> El ombitasvir es un inhibidor de UGT1A1 y un sustrato de PGP y BCRP. Se metaboliza por hidrólisis de la amida; Las enzimas de CYP juegan un papel menor.<sup>27</sup> Debe evaluarse las posibles interacciones medicamentosas en pacientes coinfectados con VIH, sobre todo cuando se usa el darunavir, el lopinavir/ritonavir, y el rilpivirine donde no se recomienda el ombitasvir.<sup>27</sup>

#### Inhibidores de la proteína no estructural5B (NS5B)

Los inhibidores de NS5B suprimen la polimerasa del NS5B ARN – dependiente, que es la responsable de la replicación del HCV. El sofosbuvir (sovaldi) se recomienda como terapia de la primera línea para la combinación de genotipos múltiples en combinación con otros agentes o ribavirina. Los efectos adversos informados en los regímenes libres de IFN (la ribavirina incluido) es fatiga, dolor de cabeza, náusea, insomnio, prurito, anemia, astenia, y salpullido.<sup>27</sup> El sofosbuvir es un sustrato de PGP y BCRP; sin embargo, no lo es el GS-331007 que es su principal metabolito inactivo. Así el sofosbuvir ni su principal metabolito no son inductores o sustrato de las enzimas de CYP o UGT.<sup>27,28</sup>

Se recomienda el dasabuvir como el tratamiento de primera línea junto con otros agentes del Viekira Pak y ribavirina, acorde al genotipo, las reacciones adversas para esta combinación de drogas incluyen náusea, prurito, insomnio, y astenia (en pacientes que requieren la ribavirina).<sup>29</sup> El dasabuvir es un inhibidor de UGT1A1 y BCRP y un sustrato de CYP2C8, PGP, y BCRP.<sup>29</sup> Es de resaltar el potencial terapéutico para pacientes coinfectados con VIH, aunque no se recomienda el uso de darunavir, lopinavir/ritonavir, y el rilpivirine.<sup>30</sup>

#### Consideraciones no farmacológicas

Se necesita una supervisión estricta del tratamiento, valorando la adhesión al tratamiento, su eficacia, las reacciones adversas, la interacción con otros medicamentos, en todos los pacientes que utilicen terapia antiviral para el VHC. A las cuatro semanas después de iniciado el tratamiento debe evaluarse el hemograma completo, las pruebas de función hepática, y la creatinina. Se recomiendan pruebas cuantitativas para ARN VHC a las semanas 4 y 12 y considerarlas a la semana 24 (después terminada la terapia).<sup>11,31</sup> También es recomendado evaluar los niveles de la hormona estimulante del tiroides, al comienzo y final del tratamiento, si se utilizó interferón. Para el uso de la ribavirina se recomienda test de embarazo antes del comienzo y al final del tratamiento.

Antes del comienzo del tratamiento, deben educarse a los pacientes acerca de los medicamentos que va a usar, el control del plan, y la reducción de la transmisión o reinfección. Los pacientes deben conocer las posibilidades de evolucionar a la cirrosis o al fallo hepático con el uso del alcohol.<sup>11,31</sup> Una vez que haya comenzado la terapia los pacientes deben ser supervisados personalmente para la adhesión al tratamiento, el uso de otros medicamentos, para evaluar un nuevo antiviral

durante terapia o la posible hepatotoxicidad de otros medicamentos. Otras consideraciones no farmacológicas incluyen la vacunación para las hepatitis A y hepatitis B en los pacientes susceptibles,<sup>11</sup> el reposo relativo y dietas ricas en vegetales, frutas evitando las grasas animales.

## CONCLUSIONES

Los recientes desarrollos en la disponibilidad de medicamentos muy eficaces, y bien tolerados contra el VHC han cambiado el manejo de las hepatitis crónica por virus C, la terapéutica ha evolucionado de un largo tratamiento basado en terapias inmunes, con una baja eficacia, y múltiples reacciones adversas, a nuevas y más eficaces terapias con un éxito más elevado, menos reacciones adversas y un tiempo de tratamiento mucho más corto. Cuando todas estas opciones sean más asequibles es posible que la hepatitis C crónica pueda ser curable rutinariamente. Los regímenes de tratamiento aún permanecen complicados, sin embargo, las nuevas guías recomendadas continúan evolucionando rápidamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Centers for Disease Control and Prevention. Disease burden from viral hepatitis A, B, and C in the United States [Internet]. USA: CDC; 2013 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <https://npin.cdc.gov/publication/disease-burden-viral-hepatitis-b-and-c-united-states>
- 2- Chung RT, Davis GL, Jensen DM, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):932-54. Citado en PubMed; PMID: 26111063.
- 3- Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *MMWR Recomm Rep*. 2012 Aug 17;61(RR-4):1-32. Citado en PubMed; PMID: 22895429.
- 4- McLaughlin M, Esterly J. The Evolving Management of Hepatitis C Virus. *US Pharm* [Internet]. 2015 [citado 2 Feb. 2016];40(4):HS2-HS6. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/the-evolving-management-of-hepatitis-c-virus>
- 5- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):77-87. Citado en PubMed; PMID: 25069599.
- 6- European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199-236. Citado en PubMed; PMID: 25911336.
- 7- Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:113-42. Citado en PubMed; PMID: 23463199.
- 8- Ribeiro RM, Li H, Wang S, et al. Quantifying the diversification of hepatitis C virus (HCV) during primary infection: estimates of the in vivo mutation rate. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002881. Citado en PubMed; PMID: 22927817.



- 9- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27. Citado en PubMed; PMID: 24115039.
- 10- Gane EJ, Hyland RH, Yang Y. Safety and efficacy of short-duration treatment with GS-9857 combined with sofosbuvir/GS-5816 in treatment-naïve and DAA-experienced genotype 1 patients with and without cirrhosis [Internet]. Vienna, Austria: EASL; 2015 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: [http://www.natap.org/2015/EASL/EASL\\_37.htm](http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_37.htm)
- 11- American Association for the Study of Liver Diseases. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. USA: AASLD; 2015 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <https://www.hcvguidelines.org/>
- 12- Infomed. Anuario estadístico de salud [Internet]. La Habana: MINSAP; 2015 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <https://www.sld.cu/sitios/dne/>
- 13- Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Dec;28(6):563-71. Citado en PubMed; PMID: 26524328.
- 14- Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *Weekly [Internet]*. 2013 [citado 2 Feb. 2016];62:362-365. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6218a5.htm>
- 15- Buti M, Llaneras J, Riveiro-Barciela M, et al. Therapy for hepatitis C genotype 3: moving forward. *J Viral Hepat*. 2015 Sep;22(9):683-90. Citado en PubMed; PMID: 25967352.
- 16- Cortez KJ, Kottlilil S. Beyond interferon: rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Jan;6(1):4-14. Citado en PubMed; PMID: 25553238.
- 17- Teresa N, Pilot-Matias T, Liangjun L, et al . A next generation HCV DAA combination: potent, pangenotypic inhibitors ABT-493 and ABT-530 with high barriers to resistance [Internet]. USA: AASLD; 2014 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: [http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD\\_51.htm](http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_51.htm)
- 18- Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon &#945;-2b or peginterferon&#945;-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat*. 2013 Aug;20(8):524-9. Citado en PubMed; PMID: 23808990.
- 19- Genentech. Pegasys (peginterferon alfa-2a) product information [Internet]. South San Francisco, CA: Genentech; September 2014 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <https://www.gene.com/patients/medicines/pegasys>
- 20- Genentech. Copegus (ribavirin) product information [Internet]. South San Francisco, CA: Genentech; February 2014 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021511s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021511s023lbl.pdf)
- 21- Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C the arc of a medical triumph. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1576-8. Citado en PubMed; PMID: 24720678.

- 22- Merck Sharp & Dohme Corp. Viktreliis (boceprevir) product information [Internet]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp; 2011 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202258s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202258s001lbl.pdf)
- 23- Vertex Pharmaceuticals Incorporated . Incivek (telaprevir) product information [Internet]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals Incorporated; May. 2011. [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/201917lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf)
- 24- Baptist Health Plan. Olysio (simeprevir) capsule prescribing information [Internet]. Titusville, NJ: Janssen Therapeutics; November 2014 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <https://baptisthealthplan.com/pdf/Olysio.pdf>
- 25- Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, et al. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):36-45. Citado en PubMed; PMID: 24305043.
- 26- AbbVie. Ombitasvir, Paritaprevir and Ritonavir tablets, Dasabuvir tablets: Viekira Pak, Holkira Pak [Internet]. Chicago: AbbVie Inc; February 2015 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <https://stories.abbvie.com/stories/helping-young-scientists-become-their-own-role-models.htm>
- 27- GILEAD. Gilead Announces Scientific Presentations Demonstrating Efficacy of Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir) in Special Patient Populations With HCV Infection [Internet]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc; October 2014 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: <http://gilead.com/news/press-releases/2017/4/gilead-announces-scientific-presentations-demonstrating-efficacy-of-harvoni-ledipasvirsofosbuvir-in-special-patient-populations-with-hcv-infection>
- 28- GILEAD. Sovaldi (sofosbuvir) product information [Internet]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc; November 2014 [citado 2 Feb. 2016]. Disponible en: [https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf)
- 29- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31. Citado en PubMed; PMID: 25706092.
- 30- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):714-25. Citado en PubMed; PMID: 26196502.
- 31- Strader DB, Wright T, Thomas DL. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71. Citado en PubMed; PMID: 15057920.

Recibido: 27/4/16  
Aprobado: 13/3/18

*Alfredo Enrique Arredondo Bruce*. Hospital Provincial Docente "Amalia Simoni".  
Ciudad de Camaguey. Correo electrónico: alfredoab@finlay.cmw.sld.cu

#### **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Arredondo Bruce AE, Prez Trujillo I, Arredondo Rubido AE. Nuevos progresos en el enfrentamiento a la hepatitis C. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado: fecha de acceso]; 40(2). Disponible en:  
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1899/3768>